

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OTUZBEŞ YAŞ ÜSTÜ, İLK SIKLUS IVF DENEMESİNDE, FSH
DEĞERİ <10 IU/L OLAN HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ
PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. PINAR TELLİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. NURAY BOZKURT**

**ANKARA
TEMMUZ 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OTUZBEŞ YAŞ ÜSTÜ, İLK SIKLUS IVF DENEMESİNDE, FSH
DEĞERİ <10 IU/L OLAN HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ
PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. PINAR TELLİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. NURAY BOZKURT**

**ANKARA
TEMMUZ 2013**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	PINAR TELLI
Baba Adı	METİN
Doğum Yeri/Tarihi	Erbaa/1989
Diploma Tarihi / Diploma No	08011111 / 2008
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniv. Tıp Fak.
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kardiyoloji ve Angiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 8
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI : JS yap arda, ilk sıklık IUA de nematod
FJH değeri 210 IU/L olan hastalarda kullanılarak
tedavi pretektörün kontrol edilmes

JÜRİ KARARI :

Tezi başarılı bulunmuş olup sinüz jikoz
hale kazanmıştır

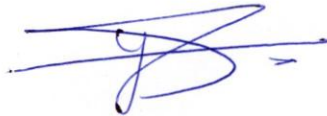
JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Arif ÖZMAN

ÜYE

Prof. Dr. Nurgün Döğru



ÜYE

Prof. Dr. Mehmet Önder

Prof. Dr. Mehmet ERDEM
T.C. Sağlık Bakanlığı
KADIKÖY
Diploma No: 81111111
Dip. resmî No: 45

TEŞEKKÜR

Uzun ve meŐakkatli Kadın Hastalıkları ve Doğum eğitiminin boyunca her zaman yanımda olan ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen başta tez hocam sayın Nuray Bozkurt ve Anabilim Dalı Başkanı sayın Anıl Onan olmak üzere tüm hocalarıma, sevgili aileme ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Overyan Yaşlanma	4
2.1.1. Overyan Yaşlanma İle İlgili Risk Faktörleri.....	6
2.1.2. Over Yaşlanmasının Değerlendirilmesi.....	7
2.1.3. Günümüzde overyan yaşlanmanın yönetiminde kullanılan değişik stratejiler.....	9
2.2. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon Protokolleri	10
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Tedavide Kullanılan Protokoller	14
3.1.1. GnRH Agonist Uzun Protokol.....	14
3.1.2. Mikrodose flare-up Protokol.....	15
3.1.3. GnRH Antagonist Protokol.....	15
3.2. Siklus İptali.....	15
3.3. Yumurta Toplanması, Embriyo Gelişimi ve Embriyo Transfer İşlemleri.....	16
3.4. Gebelik Tanımı ve Tespiti	17
3.5. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	19

5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR.....	37
ÖZET	57
SUMMARY	59
ÖZGEÇMİŞ.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

IVF	: in-vitro fertilizasyon
ART	: asiste reproduktif terapi
KOH	: kontrollü ovaryen hiperstimülasyon
GnRH	: gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH-a	: gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
GnRH-ant	: gonadotropin salgılatıcı hormon antagonisti
AMH	: anti-müllerian hormon
AFC	: antral follikül sayısı
FSH	: follikül stimüle edici hormon
E2	: östradiol
LH	: lüteinizan hormon
CCCT	: Klomifen sitrat uyarı testi
EFORT	: eksojen follikül stimüle edici hormon over rezerv testi
GAST	: gonadotropin serbestleştirici hormon agonist uyarı testi
ICSI	: intrasitoplazmik sperm injeksiyonu
hCG	: insan koryonik gonadotropini
OKS	: oral kontraseptif
VKİ	: vücut kitle indeksi
HMG	: insan menapozal gonadotropin

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1. Araştırma Popülasyonunun Demografik ve Antropometrik Özellikleri.....	19
Tablo 2. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri	20
Tablo 3. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri	21
Tablo 4. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri	21
Tablo 5. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların İnfertilite Etiyolojisi Yönünden Dağılımı	22
Tablo 6. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Stimulasyon Verilerinin ve Embryolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 7. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Siklus İptalinin Dağılımı.....	24
Tablo 8. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Hormon Düzeyleri	24
Tablo 9. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Diğer Klinik Ölçümleri.....	25
Tablo 10. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Gebelik ve Doğum Yönünden Olguların Dağılımı.....	26
Tablo 11. Araştırmadaki Klinik Gebelik Görülen ve Görülmeyen Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	26
Tablo 12. Araştırmadaki Klinik Gebelik Görülen ve Görülmeyen Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	27

Tablo 13. Tüm Olgular İçerisinde Klinik Olarak Gebe Kalan Grup ile Gebe Kalmayan Grubu Ayırt Etmede Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi	28
--	----

1. GİRİŞ

‘Sonun başlangıcı değil, ama sadece başlangıcın sonu’ Patrick C Steptoe, 25 July 1978 Louise Brown’un doğumundan sonraki basın açıklamasından.

‘In-vitro’ terimi kökenlerini Latince’den alır ve ‘cam içinde’ anlamına gelir, çünkü canlı organizma dışında doku kültürü elde edilen ilk biyolojik deneyler petri kapları, test tüpleri gibi cam kaplarda yapılmıştır. Günümüzde in-vitro terimi normalde bir organizma içinde gerçekleşen herhangi bir biyolojik prosedürü organizma dışında gerçekleştirmek anlamında kullanılmaktadır. İn-vitro fertilizasyon (IVF) sonucu doğan bebeklere ‘tüp bebek’ denilmesi de laboratuarlarda kullanılan cam ya da plastik tüp şeklindeki kaplardan gelmektedir.

İnfertilitenin sosyal içeriği hafife alınmamalıdır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çiftler üzerine olan etkileri çok derin ve şiddetlidir. Tahminen çocuk isteyen çiftlerin %15’inin bunu gerçekleştirememesi problemin büyüklüğünü göstermektedir (1). Gelişmiş ülkelerde kadınlar aile imkanlarını geliştirene kadar beklemekte, sonuçta bir aile kurmak ya da kariyer sahibi olmak konusunda seçim yapmaya zorlanmakta ya da aynı anda her ikisine birden sahip olmak için mücadele etmektedir. Son 20 yıldır aile kurmaya karar veren kadınların yaşları yükselmekte, böylece asiste reproduktif terapi (ART) yardımı alan kadın yaşı ve 35 yaşın üstünde tedavi ihtiyacı olan kadın sayısı artmaktadır.

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) – IVF tedavisinde overler gonadotropinlerle indüklenerek özellikle çok sayıda follikül gelişimi hedeflenir. Otuzbeş yaştan sonra follikül kaybındaki hızlı artış, oosit kalitesindeki düşüş, reproduktif yaşlanma ve beraberinde yardımcı üreme tekniklerine düşük cevabı getirir (2-6). İlk ‘kötü cevaplı hasta’ terimi 1983’te Garcia tarafından düşük estradiol pik seviyesi için kullanılmıştır. Klinik olarak over stimülasyonuna kötü cevabın insidansı %9-24 arasında değişmektedir (7).

Kötü cevaplı hastaların tedavisinde birçok strateji sunulmuştur. Bu hastalarda oosit verimini arttırmak için, günlük artan dozlarda gonadotropin, öncesinde oral kontraseptif kullanımı ile ‘mikrodoz flare-up protokol, growth hormon/growth hormon-releasing faktör, ya da aspirin gibi tedaviler denenmiştir (8-11). Ancak etkileri sınırlı olabilmıştır. Bu hastalara kısa süre ve az miktarda da olsa Gonadotropin Salgılatıcı Hormon agonisti (GnRH-a) verilmesinin overlerin hiperstimülasyonuna, siklusun uzamasına ve maliyet artışına neden olabileceği öne sürülmüştür (12). 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri Food and Drug Administration, agonistlerin bu olumsuz etkisinin üstesinden gelecek ve düşük rezervli hastaların tedavisinde kritik rol oynayacak GnRH antagonistlerinin (GnRH-ant) kullanımını onaylamıştır. Ancak tedavi siklusu başına gebelik sonuçlarının düşük olması nedeniyle GnRH antagonistlerinin klinisyenlerce kabul görmesi uzun zaman almıştır (13).

Tedaviye kötü cevap veren ileri yaştaki hastalarda fertilizasyon oranları ve embriyo kalitesi daha düşük izlenmektedir (14). Ovulasyon indüksiyonuna kötü

cevap yüksek başarısızlık ve iptal oranlarını da beraberinde getirir. Bu durum çiftlerde duygusal stres oluşturmakta ve mali yükü arttırmaktadır.

IVF KOH tedavisindeki ileri yaş hastaların yönetiminde, klinik çalışmalardaki yetersizlik ve heterojenite nedeniyle herhangi bir hipofiz down regülasyonu, over stimülasyonu, adjuvan tedavi rutin protokol olarak desteklenememektedir. Klinik çalışmalarda kötü cevaplı hastaların tanımı, tedavi protokolünün uygulanışındaki farklılıklar ve uygun sonuç datalarına erişememe gibi faktörler çalışmaların karşılaştırılmasında kısıtlayıcı etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu araştırmada literatür bilgisi olarak 35 yaş üstü olmaları nedeniyle tedaviye yanıtta endişe uyandıran, ancak follikül stimüle edici hormon düzeyleri belirgin olarak artmamış hastalarda, ilk gelişte, cevabı bilinmeksizin en etkin tedavi protokolünü bulmak için çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ovaryan Yaşlanma

Kadın yaşı ile doğurganlık kapasitesindeki değişiklik, ilk kez kontrasepsiyonun kullanılmadığı eski uygarlıklarda tanımlanmıştır (15). Yirmi-yirmidört yaş arası kadınlarla karşılaştırıldığında; 25-29 yaş arası kadınlarda fertilitede %6 düşüş, 30-34 yaş arası kadınlarda %14, 35-39 yaş arası kadınlarda %31 ve daha ileri yaşlarda ise daha fazla düşüş saptanmıştır (2-5).

Ovaryen yaşlanma, primordial follikül havuzundaki progresif kayıptır. Menapozla birlikte over yetmezliği, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık, rekürren depresyon ve kognitif disfonksiyon, ısı intoleransı ve sıcak basmaları gibi birçok önemli sağlık problemini de beraberinde getirir (16-19).

Fetal hayat, kadın reproduktif potansiyelinin şekillendiği kritik bir dönemdir. Over gelişimi 5. haftada genital çıkıntının öne doğru kolonize olması ve hemen ardından cinsiyet tayini ile başlar (20). Primordial germ hücreleri haftalarca prolifer olmaya devam ederken bazıları 11. haftada mayoz bölünmeye girer (21,22). Bu yüzden overlerde farklı seviyede gelişmekte olan oositler izlenir; organın dış kenarında daha az diferansiye ve mitoz bölünmeye giren, merkezde ise diferansiyasyonu devam ederken mayoz bölünmeye giren oositler ve primordial folliküller vardır (23). Primordial follikül formasyonunun doğum öncesinde tamamlandığına inanılır (24).

Reproduktif yaşlanmadaki anahtar nokta oosit sayısının azalmasının yanı sıra kalitesindeki düşüştür. Bu etki, yaşlı kadınlara genç kadınlardan yapılan oosit donasyonu ile elde edilen gebeliklerde gösterilebilir (25-27). Ayrıca başarılı konsepsiyon olabilmesine rağmen ilerleyen yaşla birlikte düşük oranları da artar (15,28).

İlerleyen yaşın over üzerine etkisi incelendiğinde, mitokondri fonksiyonunun zamanla azalmasının oosit kalitesini düşürdüğü ortaya çıkmıştır (29,30). Tüm mitokondriler maternal orijinlidir ve primordial germ hücresindeki mitokondriler tüm oogenesis boyunca hayatta kalmaktadır. Yaşlanma, mitokondrideki agregat birikiminin artışı ve Metafaz II oositlerde sitoplazmik adenozin trifosfat konsantrasyonunun azalışı ile ilgilidir (31). Disfonksiyonel, yaşlanmış mitokondrilerin kalıtımının, kromozomal anomali ve metabolik hastalık riskini, ileri büyükanne yaşının ise trizomi 21 riskini arttırabileceği düşünülmektedir (29,32).

Ovaryen yaşlanma ve menapoz yaşı ile ilgili genetik altyapı araştırıldığında, yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı Genome Wide Association çalışmasında, yeni bir genetik lokus tespit edilmiştir (33,34). Yirmidört bin kadında 278 genin çalışıldığı Nurses Health çalışmasında da prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili genler saptanmıştır (35).

Menapoz yaşına etkisi olabilecek yaşam tarzı ve diğer çevresel faktörlerin yeri sınırlıdır. Birçok etmenin karşılaştırıldığı bir derlemede menapoz yaşına çevresel faktörlerin total etkisi %3 olarak tespit edilmiştir (36). Yeni bir meta-

analizde ciddi bir çevresel etken olarak değerlendirilebilecek sigaranın menapoz yaşını 0,9 yıl düşürdüğü tespit edilmiştir (95% CI 1.58–0.21) (37).

2.1.1. Overyan Yaşlanma İle İlgili Risk Faktörleri

1. Medikal faktörler ve yaşam biçimi faktörleri

- a. geçirilmiş over cerrahisi
- b. tek over
- c. açıklanamayan infertilite
- d. kronik sigara içiciliği
- e. kemoterapi/ radyoterapi
- f. Tip I diyabetes mellitus
- g. ciddi endometriozis
- h. diğerleri

2. Otoimmün faktörler

- a. tiroid otoimmunitesi
- b. otoimmün ooforit
- c. diğerleri

3. Genetik faktörler

- a. erken menapoz aile hikayesi
- b. X kromozom bozuklukları
- c. FMR1(fragile X) geni
- d. Trizomi 21

- e. östrojen biyosentez ve metabolizma genleri, anti-müllerian hormon (AMH) ve reseptör genleri, faktör-V Leiden ve diğer gen polimorfizmleri
 - f. kromozomal bağlantı noktaları: 9q21.3, Xp.21.3 ve diğerleri
 - g. bağlantılı SNPs: 19q13.42, 20p12.3 ve diğerleri
 - h. diğerleri
4. idyopatik faktörler

2.1.2. Over Yaşlanmasının Değerlendirilmesi

İyi bir belirtecin eksikliği nedeniyle, over rezervi ve erken folliküler gelişim ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Değerlendirmede kullanılabilecek belirteçlere baktığımızda, östradiol ve inhibin-A, genel olarak dominant ve pre-ovulatuvar folliküllerde üretilir ve ovulatuvar aktiviteyi gösterir. İnhibin B, küçük folliküllerde üretilir, erken folliküler aktiviteyi yansıtır ancak serum konsantrasyonu menstrüel siklus içinde değişiklik gösterdiği için, gonadotropin bağımlı bir folliküler gelişimi yansıtır (38). AMH ise folliküler gelişimin başında granüloza hücrelerinden salgılanır. Salınım follikül 8mm boyuta ulaşınca kadar devam eder ancak follikül büyüdükçe AMH ekspresyonu yavaşlar (39,40). Histolojik olarak, AMH düzeyi primordial follikül havuzu ile korelasyon gösterir (41). Yapılan ilk çalışmalarda AMH konsantrasyonunun yaş ile azaldığı gösterilmiş ve menapoz yaşını öngörebileceği düşünülmüştür (42,43).

Overlerin ovulasyon yeteneğini kaybettiği menapoz, ortalama 51 yaşında gerçekleşse de, 40 ile 60 yaş arasında da değişebilmektedir. Fertilitenin menapozdan bir dekat önce düşmeye başladığını da göz önüne alındığında, bazı kadınların üretkenlik döneminin diğer kadınlardan %50 daha uzun olabileceği görülmektedir (44). Genç bir hastada gerçekleşme riski olan erken menapoz durumu tanımlamak da, ne AMH ne de diğer belirteçlerle günümüzde mümkün değildir (45).

Birçok çalışmada, antral follikül sayımında (AFC), AMH düzeyleri ile korele olarak, yaşla birlikte azalma tespit edilmiştir (46,47). Bu verilere dayanarak AMH ve AFC, yardımcı üreme tekniklerinde cevabı öngörmede kullanılmaktadır (48).

Klinik ve endokrinolojik olarak menapoza doğru ilerleyen süreçte tüm çalışmaların altını çizdiği önemli nokta, 1970'lerin ortasında fark edilen, ovaryen yaşlanma ile FSH seviyesinin yükselmesidir. Çeşitli çalışmalarda 3. Gün FSH seviyesinin ≥ 7 mIU/ml 'den ≥ 15 mIU/ml'ye varan değişik değerlerde yükselmesinin kötü over rezervini gösterdiği belirtilmiştir (9,49-51)

Klinik uygulamadaki değerlendirme testleri:

1. Kronolojik yaş
2. Endokrin statik testler: FSH,E2,FSH/LH oranı, inhibinB, AMH
dinamik testler: CCCT, EFORT, GAST
3. Ultrasonografik bulgular: antral follikül sayımı, over volümü, stromal kan akımı
4. Genetik inceleme

5. Histolojik inceleme: over biyopsisi

6. Multivariate modeller

Over rezervi konusundaki çalışmalar sürerken, Solomon Zuckerman tarafından 1951’de yayınlanmış, ve sonraki 50 yıl boyunca da over gelişimi ve fonksiyonu ile ilgili anlayışımızın mihenk taşı olmuş olan ‘kadınların sahip olabilecekleri maksimum oosit sayısı ile doğdukları fikri’ (52,53) son yıllarda yapılan çalışmalarla sorgulanmaya başlanmıştır. Ovaryen folliküllerin, erişkin yaşam boyunca overdeki bazı kök hücre topluluklarında gelişmeye devam ettiği öne sürülmüştür (53-57). Oogonia kök hücreleri (OSC) adı verilen hücreler, erişkin insan over dokusunda gösterilmiş, in-vitro ortamda çoğaltılabilmiş ve oosit benzeri yapılar geliştirilebilmiştir (58). Farelerde bu hücrelerden embriyo da elde edilmiştir. Bu sonuçlar heyecan verici olmakla birlikte in-vivo ortamda oogonia kök hücrelerinin oosit havuzunu belirlemede ya da menapoz yaşını öngörmeye henüz nasıl rolleri olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmalar, gelecekte kök hücre tabanlı tedavilerle fertilité korunması ve overyen yaşlanmanın tedavisi konusunda ümit vermektedir.

2.1.3. Günümüzde overyen yaşlanmanın yönetiminde kullanılan değişik stratejiler (59-65)

1. Stimülasyon protokollerinde oynamalar

a. yüksek doz gonadotropin

b. Lüteinize edici hormon (LH)/ büyüme hormonu desteği

c. natürel/modifiye natürel siklus

- d. mild stimölasyon IVF
 - e. diğerleri
2. Prestimölasyon hazırlıklar
- a. dehidroepiandrestenedion
 - b. testesteron yamaları yada jelleri
 - c. aromataz inhibitörleri
 - d. diğerleri
3. Ek ART girişimleri
- a. preimplantasyon genetik tarama
 - b. asiste hatching
 - c. blastokist kültürü
 - d. İn-vitro matürasyon
 - e. diğerleri
4. Alternatif ART stratejileri
- a. oosit donasyonu
 - b. oosit vitrifikasyonu

2.2. Kontrollü Ovaryen Hiperstimölasyon Protokolleri

Kontrollü ovaryen hiperstimölasyonda amaç, sağlıklı bir kadının her ay yaşadığı tek bir dominant follikül seçiminin aksine, gonadotropinlerle çok sayıda büyüyegelen follikül elde etmektir (66). Bütün protokollerin amacı, IVF- ICSI tedavisinde over yanıtını arttırmaktır.

Folikülün gonadotropin bağımlılığı kazandığı FSH seviyesine FSH eşiği denir (67). Eksojen FSH verildiğinde over ancak bu eşiğin üzerindeki dozlarda cevap verir. Tüm folliküller tam matürasyon için eşit potansiyele sahip olsa da FSH yükselişi sırasında gelişim basamaklarında daha üst seviyede olan follikül gonadotropin bağımlılığı kazanacaktır. KOH protokolleri bu prensip üzerine kurulmuştur. FSH eşiği her kişi için değişkendir ve bilinen kesin bir prediktif faktör yoktur.

KOH'a ovaryen cevap optimal ya da suboptimal olabilir. Klinik zayıf cevaptan, hiperstimülasyon sendromuna kadar ilerleyebilir. Gonadotropin tedavisine değişken cevabın ana sorumlusu endojen gonadotropin aktivitesidir (prematür LH piki). GnRH agonist/antagonist kullanımındaki strateji pitüiter gonadotropin salınımını inhibe edip, folliküler gelişimi eksojen gonadotropinlerle sağlayarak siklus kontrolünü ele geçirmektir.

Louise Brown'un doğumuyla sonuçlanan, ilk dönemlerde kullanılan doğal siklusun üstünden yıllar geçtikçe superovulasyon protokollerinde birçok değişiklik olmuştur. Drs.Howard ve Georgeanna Jones üriner gonadotropinli veya tek başına klomifen kullanımına öncülük etmiştir (68). Prematür LH pikini engellemek için Londra'da Prof.Ian Craft'ın ekibi tarafından geliştirilen GnRH-a kullanımı 1980'lerin ortasında sunulmuştur (69). Yüksek derecede saflaştırılmış gonadotropinler ve sonrasında rekombinant gonadotropinler 1990'ların başında geliştirilmiş ve son olarak GnRH-antagonistleri stimülasyon sikluslarında artarak kullanılmaya başlanmıştır.

GnRH agonisti ile long (uzun) protokol asiste reproduktif tedavide LH dalgalanmasını önleyen standart protokoldür. Bu protokol ile senkron, uniform follikül gelişimi hedeflenir. Uzun protokolda gonadotropin uygulaması pitüiter desensitizasyon gerçekleşene kadar 2-3 hafta geciktirilir. GnRH analogunun kullanım süresinin uzatılabilmesi sayesinde tedavi istenilen şekilde programlanabilir. Uzun protokolün dezavantajı follikül gelişimi için yüksek dozda gonadotropin kullanılması ihtiyacıdır. Over rezervinin kısıtlı olduğu olgularda GnRH analogunun baskılayıcı etkisi belirgin olmakta ve over cevabı suboptimal düzeyde kalabilmektedir.

Antagonistlerin etkileri, agonistlerin tersine (supresyondan önce FSH ve LH salgılatan flare-up etkisi) pitüiter bez üzerine hemen başlayan supresyondur. Stimülasyon protokollerinde GnRH-ant kullanımı, ileri yaş hastalarda kritik öneme sahip erken folliküler fazda süpresyona neden olmadan, prematür LH pikini engeller (70). Geleneksel uzun protokolle karşılaştırıldığında antagonist protokol, folliküllerde hızlı bir başlangıç büyümeye ve sonrasında hCG gününde daha az sayıda follikül toplanmasına neden olabilir (71).

Mikrodoz flare-up protokolde ise tedavi öncesinde oral kontraseptiflerin kullanımı ve folliküler faz başlangıcında verilen GnRH-a etkisi ile, gelişecek korpus luteumun kurtarılması problemi ortadan kaldırılmaktadır. Teorik olarak mikrodoz flare-up protokolün, diğer protokollerle karşılaştırıldığında yükselen LH, ve progesteronu minimal GnRH-a dozu ile düşürerek, endojen gonadotropin salınımını indüklediği görülür (72,73). Protokolün başarısı bu hormon dengesine bağlanmaktadır.

AMAÇ

Bu araştırmada literatür bilgisi olarak 35 yaş üstü olmaları nedeniyle tedaviye yeterli yanıt konusunda endişe uyandıran, ancak follikül stimüle edici hormon düzeyleri belirgin olarak artmamış (< 10 IU/L) hastalarda, ilk gelişte, cevabı bilinmeksizin en etkin tedavi protokolünü bulmak için çalışılmıştır. Hangi protokolde gebeliğin daha fazla elde edildiği saptanmaya çalışılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Gazi Üniversitesi Tıp Bebek Merkezinde 2004-2012 yılları arasında herhangi bir etyolojik tanı (tuboperitoneal faktör, erkek faktörü, endometriozis, anovulasyon, açıklanamayan infertilite) ile tedavi görmüş, 35 yaş üstü, ilk siklus İn-vitro fertilizasyon tedavisi alan, Follikül Stimüle Edici Hormon düzeyi <10 IU/L olan ve herhangi bir endokrinolojik ek hastalığı (diyabetes mellitus, tiroid bozuklukları, adrenal hastalıklar ve hipofiz bozuklukları) olmayan 390 hasta yer almıştır.

Yukarıda bahsi geçen ovaryen hiperstimülasyon protokollerine göre hastalar; Uzun protokol alanlar (n=181), Antagonist protokol alanlar (n=71) ve Mikrodoz flare-up protokol alanlar (n=138) olarak üç grup içinde değerlendirilmiştir. Kullanılan protokollerin, klinik gebelik ve canlı doğum oranları üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma öncesinde, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.04.2013 tarihli ve 111 karar no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Tedavide Kullanılan Protokoller

3.1.1. GnRH Agonist Uzun Protokol

Gonadotropin başlanmadan önceki siklusun mid-luteal fazında (21.gün) 1 mg/gün leuprolide asetat en az 14 gün cilt altına uygulandıktan sonra estradiol seviyesi 50 pg/ml altında ve menstrüasyon kanaması olmuş ise hastaya uygun dozda gonadotropin başlanıp leuprolide asetat (Lucrin flakon® 1mg Abbott,

Fransa) dozu 0,5mg/gün' e düşürülerek gonadotropin tedavisi boyunca aynı dozdan devam edildi. Gonadotropin dozu over yanıtına göre ayarlandı.

3.1.2. Mikrodose flare-up Protokol

Gonadotropin öncesi siklusta menstrüasyonun 1.ve 21. günleri arasında etinil estradiol 0,03 mg + levonorgesterol 0,150 mg içeren oral kontraseptif (Microgynon tablet®, Schering AG Berlin) günde bir tablet başlandı. OKS bittikten 2 gün sonra leuprolide asetat (Lucrin flakon® 1mg Abbott, Fransa) 2X40 microgram/gün s.c başlandı. Leuprolide asetat başlandıktan sonraki gün uygun dozda gonadotropin stimülasyonuna başlandı. Gonadotropin stimülasyonu boyunca hCG gününe kadar aynı dozdan pitüiter supresyona devam edildi. Gonadotropin dozu over yanıtına göre ayarlandı.

3.1.3. GnRH Antagonist Protokol

Pitüiter supresyon yapılmaksızın sonografik olarak kistik yapı saptanmadı ise siklusun 3.günü uygun dozda gonadotropin stimülasyonuna başlandı. Önde giden folikül 14 mm çapa ulaştığında cetrotelix 0,25 mg/gün s.c (Cetrotide flakon®,Merck Serono, İstanbul, Türkiye) olarak hcg gününe kadar gonadotropinlerle birlikte kullanıldı. Gonadotropin dozu over yanıtına göre ayarlandı.

3.2. Siklus İptali

Stimülasyonun beşinci gününde östradiol seviyesi ≤ 90 pg/ml ve ultrasonda follikül izlenmiyorsa siklus iptal edildi. Östradiol seviyesi plato

yaptığında (artış \leq %10/gün) ya da düşüğe geçtiğinde, follikül çapında yeterli büyüme olmadığında (\leq 2mm/gün) siklus iptal edildi. LH seviyesi >12,1 mIU/ml olduğunda, progesteron seviyesi > 1.7 ng/ml olduğunda tedavi siklusu iptal edilebildi.

3.3. Yumurta Toplanması, Embriyo Gelişimi ve Embriyo Transfer İşlemleri

Ultrasonografik takipler sonucunda bir veya daha fazla folikül >18 mm, serum E2 konsantrasyonu >500 pg/ml olduğunda rekombinant hCG (Ovitrelle® PreFilled Syringe-choriogonadotropin alfa injection, 250 mikrogram, Serono, Geneva, Switzerland) uygulandı.

Hastalara hCG uygulamasını takiben 35-37 saatler arasında sedasyon anestezi altında, litotomi pozisyonunda transvajinal yoldan oosit toplama işlemi uygulandı. Oosit toplama işlemi sonrasında elde edilen tüm metafaz II oositlere ICSI işlemi uygulandı.

Aynı gün hastanın eşinden mastürbasyon yoluyla elde edilen spermler androloji laboratuvarında likefaksiyon sonrası sayı ve motilite değerlendirilerek swim-up ya da gradient yöntemlerinden uygun olanı kullanılarak hazırlandı.

Ertesi gün embriyoloji laboratuvarında fertilizasyon değerlendirilerek, 2. yada 3. gün ultrason eşliğinde embriyo transferi uygulandı. Üçten fazla embriyonun geliştiği olgularda öncelikle grade 1-2 embriyolar transfer için tercih edildi. Gazi Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nde hastanın yaşı ve elde edilen embriyoların sayısı ve kalitesi göz önüne alınarak uygun sayıda embriyo transfer edilegelmiştir, ancak Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye

Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Resmi Gazete'de (6.3.2010-27513) yayınlanan yönetmeliğe göre 2010 yılından itibaren 35 yaş üstü hastalara 2 embriyo transferi yapılabilmektedir.

Tüm hastalara luteal destek sağlamak amacıyla yumurta toplama gününden 1 gün sonra başlayarak intravaginal progesteron jel (Crinone® %8 gel, Merck Serono, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Gebe hastalarda vaginal progesteron uygulamasına 10. gebelik haftasına kadar devam edildi. Ayrıca tüm hastalara yumurta toplama gününden başlayarak embriyo transfer gününe kadar oral doksisisilin günde iki kez ve oral prednizolon 16 mg/gün başlandı.

3.4. Gebelik Tanımı ve Tespiti

Embriyo transferinden 12 gün sonra serumda β - HCG çalışılarak > 20 mIU/mL değeri gebelik olarak kabul edildi. β - HCG pozitif gelmesine rağmen ultrasonda gestasyonel kese gözlenmeden düşen olgular biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. β - HCG testi pozitif gelen hastalara iki hafta sonra ultrasonografi yapıp, gestasyonel kese varlığı klinik gebelik olarak tanımlandı. Gestasyonel kese gözlemlendikten sonra olan düşükler klinik abortus olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm

standart sapma ya da medyan (en küçük – en büyük) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde biçiminde ifade edilmiştir.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi ile araştırılmıştır. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırılmıştır.

Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey HSD veya Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda gebelik üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan veya klinik olarak etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle incelenmiştir. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday faktörler olarak regresyon modeline dahil edilmiştir. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tüp Bebek Merkezinde 2004-2012 yılları arasında başvuran, 35 yaş üstü, ilk siklus İn-vitro fertilizasyon tedavisi alan, dahil edilme kriterlerine uygun 390 hasta çalışmaya alınmıştır. Ovaryen hiperstimülasyon protokollerine göre hastalar; Uzun protokol alanlar (n=181), Antagonist protokol alanlar (n=71) ve Mikrodoz flare-up protokol alanlar (n=138) olarak üç grup içinde değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Araştırma Popülasyonunun Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Değişkenler	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviation
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	311	16	47	25,30	4,003
Erkek yaşı (yıl)	390	26	59	40,45	5,228
Kadın yaşı (yıl)	390	36	48	38,37	1,584
Antral follikül sayısı	388	0	20	6,05	3,919

Araştırmaya katılan kadınların ortalama yaşı 38.3' (36-48), eşlerin ortalama yaşları 40.4 (26-59), ortalama antral follikül sayısı 6 (0-20), ortalama vücut kitle indeksi 25,3 kg/m² (16-47 kg/m²) olarak bulunmuştur.

Olguların kullanılan tedavi protokollerine göre demografik ve antropometrik özelliklerinin dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Değişkenler	Uzun P. (n:181)	Antagonist P. (n:71)	Mikro Doz P. (n:138)	p-değeri
Kadın yaşı (yıl)	37,1±1,9 ^{a,b}	39,5±3,2 ^a	38,9±3,0 ^b	≤0,001
Antral follikül sayısı	7 (0-20) ^{a,b}	4 (0-16) ^a	4 (0-16) ^b	≤0,001
Erkek Yaşı (yıl)	40,1±4,8	41,2±5,9	40,5±5,4	0,356
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25,5±4,2	25,3±3,8	25,1±3,8	0,703
İnfertilite Süresi (ay)	90 (6-288) ^a	48 (6-276) ^{a,c}	72 (6-324) ^c	≤0,001

a: Uzun Protokol grubu ile Antagonist grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001),

b: Uzun Protokol grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001),

c: Antagonist grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,005).

Uzun protokolde ortalama yaş (37,1±1,9) en düşük, Antagonist protokolde ise (39,5±3,2) en yüksek saptanırken, tedavi protokolleri arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.001).

Antral follikül sayısının, uzun protokolde diğer protokollerle karşılaştırıldığında daha fazla (7), antagonist protokol ve mikrodoz flare-up protokolde ise eşit (4) olduğu saptanmıştır.

İnfertilite süresi de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte; Antagonist protokolde 48 ay ile en kısa, uzun protokolde ise 90 ay ile en uzundur (p<0.001).

Ortalama erkek yaşı ve beden kitle indeksi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal hormon değerlerinin stimulyon protokollerine göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir. Her üç grupta ortalama bazal hormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 3. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist P. (n:71)	MikroDoz P. (n:138)	p-değeri
3.Gün FSH (IU/L)	6,3 (2,0-9,9)	6,5 (1,4-9,7)	6,6 (1,4-9,9)	0,122
3.Gün LH (IU/L)	3,9 (0,6-18,2)	3,9 (0,1-9,7)	3,8 (0,7-14,0)	0,904
3.Gün E2 (pg/dL)	47 (10-664)	45 (10-252)	48 (7,7-854)	0,666

Sigara kullanımı, geçirilmiş over cerrahisi, endometriozis öyküsü, geçirilmiş uterin cerrahi öyküsünün dağılımı protokoller arasında değişiklik göstermemektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist P. (n:71)	MikroDoz P. (n:138)	p-değeri
Sigara Öyküsü	23 (%12,7)	8 (%11,3)	25 (%18,1)	0,281
Over Cerrahisi	25 (%13,9)	8 (%11,3)	22 (%15,9)	0,650
Endometriozis Öyküsü	14 (%7,7)	8 (%11,3)	12 (%8,7)	0,670
Uterin Cerrahi	37 (%20,4)	16 (%22,5)	24 (%17,4)	0,642

Hastaların infertilite tanılarının tedavi gruplarındaki dağılımının karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların İnfertilite Etiyolojisi Yönünden Dağılımı

İnfertilite Sebebi	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist (n:71)	Mikro Doz (n:138)
Tuboperitoneal	27 (%14,9)	10 (%14,1)	20 (%14,5)
Açıklanamayan	71 (%39,2)	38 (%53,5)	62 (%44,9)
Erkek faktör	57 (%31,5)	15 (%21,1)	47 (%34,1)
Endometriozis	15 (%8,3)	6 (%8,5)	9 (%6,5)
Anovulasyon	8 (%4,4)	2 (%2,8)	-
Diğer	3 (%1,7)	-	-

Her üç tedavi grubunda da infertilite etiyojisinde en sık açıklanamayan infertilite, sonra erkek faktör ve sonra da tuboperitoneal faktör izlendi. Endometriozis, anovulasyon ve diğer nedenler daha düşük yüzdelerle izlendi. İnfertilite nedenlerinin protokoller arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Olguların stimülasyon verilerinin ve embriyolojik özelliklerinin kullanılan tedavi protokollerine göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Stimülasyon Verilerinin ve Embriyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist (n:71)	Mikro Doz (n:138)	p-değeri
≥17mm Olgun Folikül Sayısı	3 (0-12) ^{a,b}	2 (0-7) ^a	2 (0-9) ^b	<0,001
Toplam Oosit sayısı	9 (0-47) ^{a,b}	4 (0-34) ^a	4 (0-42) ^b	<0,001
Matür Oosit sayısı	6 (0-36) ^{a,b}	3 (0-29) ^a	3 (0-37) ^b	<0,001
Fertilize Oosit sayısı	5 (0-28) ^{a,b}	2 (0-19) ^a	3 (0-29) ^b	<0,001
Transfer Edilen Embriyo sayısı	3 (0-6) ^{a,b}	2 (0-5) ^a	2 (0-5) ^b	0,004
İmplantasyon Oranı (%)	13,5±21,5 ^b	13,9±27,0	7,3±17,9 ^b	0,009

a: Uzun Protokol grubu ile Antagonist grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

b: Uzun Protokol grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Çalışma popülasyonunda ≥17mm olgun folikül sayısı, toplam oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilize edilen oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı uzun protokolda en yüksek, Antagonist ve Mikrodoz Protokollerde ise benzer saptanmıştır. İmplantasyon oranı Uzun ve Antagonist protokollerde benzerken, Mikrodoz protokolda en düşük saptanmıştır.

Tedavi protokollerinde siklus iptali oranları benzer iken, iptal nedenleri arasında protokol başarısızlığı önde gelen nedendir (Tablo 7).

Tablo 7. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Siklus İptalinin Dağılımı

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist (n:71)	Mikro Doz (n:138)	p-değeri
İptal Edilen siklus sayısı	38 (%21,0)	20 (%28,2)	43 (%31,2)	0,108
İptal Nedeni				
<i>Erkek Faktörü</i>	11 (%28,9)	5 (%25,0)	8 (%18,6)	
<i>Protokol Başarısızlığı</i>	27 (%71,1)	15 (%75,0)	35 (%81,4)	

Stimulasyon sırasında ortaya çıkan hormon değerlerinin stimulasyon grupları arasında dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Hormon Düzeyleri

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist (n:71)	Mikro Doz (n:138)	p- değeri
6.Gün Progesteron (ng/dl)	0,5 (0,1-4,9)	0,4 (0,1-2,2)	0,4 (0,1-5,5)	0,274
6.Gün LH (IU/L)	1,3 (0,1-12,0) ^{a,b}	2,6 (0,4-23,0) ^a	2,1 (0,5-15,0) ^b	<u><0,001</u>
6.Gün E2 (pg/dL)	425 (13-4000) ^b	397 (10-3819) ^c	196 (5-2429) ^{b,c}	<u><0,001</u>
HCG Günü Progesteron (ng/dl)	0,7 (0,1-3,7)	0,7 (0,1-3,2)	0,7 (0,1-4,2)	0,986
HCG Günü LH(IU/L)	1,5 (0,1-11,6) ^a	1,3 (0,1-28,0) ^b	2,4 (0,1-9,2) ^{a,b}	<u><0,001</u>
HCG Günü E2(pg/dL)	1564 (133- 10210) ^{a,c}	1112 (100- 5120) ^c	1204 (92-4844) ^a	<u><0,001</u>

a: Uzun Protokol grubu ile Antagonist grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001),

b: Uzun Protokol grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001),

c: Antagonist grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002).

Araştırmada tedavi protokollerine göre 6.gün ve hCG günü progesteron seviyelerinin benzer olduğu saptandı. hCG günü ve 6.gün Östrojen seviyelerinin uzun protokolde diğer protokollerden daha yüksek olduğu ($p<0.001$), 6.gün LH seviyesinin, Antagonist protokolde en yüksek, uzun protokolde en düşük olduğu ($p<0.001$) saptandı. hCG günü LH seviyesi Mikrodoz protokolde en yüksek ($p<0.001$), uzun ve Antagonist protokollerde benzerdi.

Olguların stimülasyona ait klinik verilerinin tedavi protokollerine göre dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Olguların Diğer Klinik Ölçümleri

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist (n:71)	Mikro Doz (n:138)	p- değeri
Total Stimülasyon Günü	10 (6-17) ^{a,c}	9 (5-16) ^{b,c}	11 (5-20) ^{a,b}	<u><0,001</u>
Total FSH Dozu(IU)	2387,5 (1050- 6300) ^a	2125 (0- 3875) ^b	3000 (900- 6300) ^{a,b}	<u><0,001</u>
Total HMG Dozu(IU)	375 (0-3000) ^{a,c}	600 (0- 6975) ^{b,c}	937,5 (0-3375) ^{a,b}	<u><0,001</u>
Endometriyum Kalınlığı (mm)	11 (7-19) ^{a,c}	10 (6-15) ^c	10 (6-17) ^a	<u><0,001</u>

a: Uzun Protokol grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$),
b: Antagonist grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$),
c: Uzun Protokol grubu ile Antagonist grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Araştırma popülasyonunda total stimülasyon günü en uzun Mikrodoz protokolde, en kısa Antagonist protokoldeydi ($p<0.001$). Total FSH dozu, total HMG dozu en çok Mikrodoz protokolde saptandı ($p<0.001$). hCG günündeki endometrium ölçümü karşılaştırıldığında, uzun protokolde endometriumun daha kalın olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tablo 10. Kullanılan Tedavi Protokollerine Göre Gebelik ve Doğum Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Uzun Protokol (n:181)	Antagonist (n:71)	Mikro Doz (n:138)	p-değeri
Klinik Gebelik Oranı	59 (%32,6) ^a	19 (%26,8)	24 (%17,4) ^a	<u>0,009</u>
Canlı Doğum Oranı	40 (%22,1) ^a	12 (%16,9)	11 (%8,0) ^a	<u>0,003</u>

a: Uzun Protokol grubu ile Mikro Doz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).

Araştırmada klinik gebelik ve canlı doğum oranları en yüksek uzun protokolda iken, en düşük Mikrodoz flare-up protokolda saptandı (p=0.009 ve 0.003). Antagonist ve mikrodoz protokolleri ile elde edilen klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının benzer olduğu görülmektedir.

Tablo 11. Araştırmadaki Klinik Gebelik Görülen ve Görülmeyen Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Klinik Gebelik Yok (n:288)	Klinik Gebelik Var (n:102)	p-değeri
Yaş (yıl)	38,5±2,9	37,3±2,2	<u>≤0,001</u>
BKİ (kg/m²)	25,3±3,9	25,4±4,2	0,852
Sigara Öyküsü	44 (%15,3)	12 (%11,8)	0,385
Tedavi Protokolü			
<i>Uzun Protokol</i>	122 (%42,4)	59 (%57,8)	<u>0,007</u>
<i>Antagonist</i>	52 (%18,1)	19 (%18,6)	0,898
<i>Mikro Doz</i>	114 (%39,6)	24 (%23,5)	<u>0,004</u>
AFC	4 (0-18)	6,5 (2-20)	<u>≤0,001</u>
3.Gün E2 pg/dL	49 (7,7-854)	45 (10-664)	0,683
3.Gün FSH/LH	1,6 (0,2-16,5)	1,7 (0,3-8,4)	0,940

Araştırma popülasyonunda klinik gebelik saptanan hastalarda ortalama yaş gebe kalmayanlarla karşılaştırıldığında daha düşük saptandı ($p<0.001$). Antral follikül sayısı gebe kalan hastalarda daha yüksekti ($p<0.001$). Vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı gebelik sonucu ile ilişkili bulunmadı. Üçüncü gün östrojen düzeyi ve FSH/LH oranı, gebe kalan ve kalmayan hastalar arasında farklı izlenmedi.

Tablo 12. Araştırmadaki Klinik Gebelik Görülen ve Görülmeyen Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Klinik Gebelik Yok (n:288)	Klinik Gebelik Var (n:102)	p- değeri
Toplam Oosit Sayısı	4 (0-47)	10 (1-34)	<u>$<0,001$</u>
Endometrium Kalınlığı (mm)	10,5 (6-17)	11,5 (7-19)	<u>$<0,001$</u>
6.Gün E2 (pg/dL)	302 (5-4000)	490,5 (32-3819)	<u>$<0,001$</u>

Gebe kalan hastalarda, gebe kalmayanlarla karşılaştırıldığında; toplanan oosit sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı ve 6.gün östrojen miktarı daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo 13. Tüm Olgular İçerisinde Klinik Olarak Gebe Kalan Grup ile Gebe Kalmayan Grubu Ayırt Etmede Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş	0,848	0,755	0,953	<u>0,006</u>
Uzun Protokol	1,110	0,587	2,099	0,748
Antagonist	1,783	0,828	3,840	0,139
AFC	1,094	1,019	1,175	<u>0,013</u>
Toplam Oosit Sayısı	1,062	1,018	1,108	<u>0,005</u>
Endometriyum Kalınlığı	1,186	1,051	1,338	<u>0,006</u>
6. Gün E2	1,000	1,000	1,001	0,470

Araştırma popülasyonumuz üzerinde yapılan Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizinin sonucunda; klinik gebelik elde edebilmekte sırasıyla; toplanan oosit sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, yaş ve antral follikül sayısının prediktif değer taşıdığı tespit edilmiştir.

Bu analize göre kullanılan tedavi protokolünün gebelik elde etmekte istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde demografik veriler kadınların çocuk sahibi olmayı ertelediğini göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin son verilerine göre yardımcı üreme teknikleri ile tedavi gören hastalarının yaklaşık %10'u 40 yaş üzeri kadınlardan oluşmaktadır (74). İlerleyen yaşla birlikte doğal fekunditenin düştüğü bilinen bir gerçek olmakla birlikte (75), hangi yaştan sonra çocuk sahibi olunamayacağına dair bir yorum yapılamamaktadır. Çin'de yapılmış bir çalışmada 41-49 yaş arası kadınlarda doğal gebelik oranı %1,8 olarak bulunmuştur (76).

Kadın fertilizasyon yeteneği incelendiğinde 35-39 yaş arası kadınlarda, 20-24 yaş arası kadınlara göre yaklaşık %31, daha ileri yaşlarda ise daha fazla düşüş saptanmıştır (2-5).

İleri yaş hastalardaki en iyi stimülasyon protokolü; kabul edilebilir iptal oranlarına, olası en yüksek iyi kalite olgun oosit sayısına, makul süre ve fiyatlara, implantasyon için uygun endometriuma ve maksimal gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olmalıdır. Bu çalışmada 35 yaş üstü, FSH değeri <10IU/L ve ilk kez IVF tedavisi başlanacak hastalarda, uzun protokol, mikrodoz flare-up protokol ve antagonist protokolden hangisinin bu hedefe en yakın olduğunu araştırdık.

Çalışmamızda kullanılan stimülasyon protokolleri arası yaş farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da ortalama yaş 38,3'tür ve 36-48 yaş arasındaki '0,6-2,4' yıllık bu değişikliğin klinik anlamı tartışmalıdır. Yapılan ileri

istatistiksel analizde klasik bilgiyle uyumlu olarak yaşın, gebeliği predikte etmede kuvvetli bir faktör olduğu tespit edilmiştir.

Tedavi grupları arası, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı ve geçirilmiş cerrahi öyküsü gibi demografik özelliklerde fark saptanmamıştır. Antral follikül sayımının, klasik bilgiyle aynı doğrultuda gebeliği predikte etmede değerli bir parametre olduğu saptanmıştır. Genel olarak araştırma popülasyonu fazla kilolu hastalardan oluşmaktadır (BMI:25.3). Yeni bir çalışmada kalori kısıtlamasının primatlarda yaş ilişkili anöploidi oranını azaltacak reproduktif faydaları saptanmıştır (77,78). %40 kalori kısıtlamasının yapıldığı olgun fare oositleri, genç farelerle karşılaştırıldığında benzer oranda anöploidi izlenmiştir. Bu farelerde atretik olmayan follikül sayısında artış, yaş ilişkili mitokondrial agregasyonda azalma ve iç hücre, kromozom defektlerinde azalma tespit edilmiştir (78).

Literatürde antagonist protokolün zayıf cevaplı hastalarda daha az miktarda gonadotropin kullanımı sağladığı belirtilmiştir (13,79-82). Buna rağmen Malsumi ve ark. mikrodoz flare-up protokolde kullanılan total gonadotropin dozunu antagonist protokolden daha düşük bulmuştur (83). 1980'lerin sonunda zayıf cevaplı hastalarda yüksek doz gonadotropin kullanımının folliküler gelişimi uyarıp, siklus iptalini azaltacağı düşünölmüş (84,85) ancak hemen karşıt görüşler çıkmıştır (86). Sonuç olarak bu hastalarda GnRH-a dozunu düşürmenin, gonadotropin ihtiyacını azaltıp, oosit kalitesini arttıracadığından daha akılcı bir çözüm olabileceği savunulmuştur (50,51,85). Bizim alışmamızda, antagonist

protokolde kullanılan gonadotropin dozu uzun protolden daha az, mikrodoz flare-up protokolde ise istatistiksel anlamli olarak en yuiksek saptanmiftir.

Stimulasyon sureleri karfilastirildigimizda gruplar arasi istatistiksel olarak anlamli bir fark cikmiftir. Buna gore en kısa antagonist protokol, sonra uzun protokol ve ardından mikrodoz flare-up protokol gelmektedir. Birçok calismada (13, 79-82, 88), ve 2011 yılında yapilmif bir meta-analizde (89), zayif cevapli hastalarda antagonist protokolun daha kısa stimulasyon gunu ve daha dusuk maliyet ile ilgili oldugu gosterilmiftir. GnRH-ant protokolde, baslangic 'flare-up' etkisi olmadigi icin luteal long agonist protokolle karfilastirildiginda tedavi suresini kisaltma konusunda daha avantajli oldugu kabul edilmektedir (69,90-93).

Calismamizda, literaturdeki örnekleri (13,79-82) gibi uzun protokolde diger protokollere gore daha fazla sayıda oosit elde edilmiştir ve toplanan oosit sayisinin gebeligi direkt etkiledigi sonucuna ulasilmiftir. Malmusi ve ark. (83), GnRH-a grupta toplam oosit ve matür oosit sayisini GnRH-ant gruptan daha fazla bulmuslardir. Prapas ve ark. da agonist protokolle daha fazla oosit elde edilmesine karfin, Metafaz II oosit sayisini antagonist protokolle benzer bulmustur (94). Craft ve ark. GnRH-ant protokol sonuclarini, hastalarin oncesi GnRH-a sikluslari ile karfilastirdiklerinde daha fazla oosit ve daha yuiksek gebelik oranı saptamislardir (79). Prospektif calismalarda da antagonist protokol mikrodoz protokolle karfilastirildiginda daha az sayıda olgun oosit elde edildiği bildirilmiftir (83,95,96). Ancak 2011 yılında yayinlanan bir metaanalizde GnRH-ant protokol ve GnRH-a protokoller arasında toplanan oosit sayisi ve matür oosit sayisi acısından farklılık saptanmamiftir (89).

Literatürde endometrial reseptivite ve implantasyonu, endojen ve eksojen steroid hormonlar, sitokin ve integrinler üzerinden etkileyebileceği düşünülen birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Bir çalışmada, GnRH-a tedavisinin nitrik oksit sentetaz miktarını azaltarak endometrial reseptiviteyi arttırdığı iddia edilmiş ve mikrodoz flare-up protokoldeki implantasyon başarısı buna bağlanmıştır (97). GnRH-ant tedavisinde ise growth faktör sentezindeki azalmanın, östrojen salınımında azalmaya ve buna bağlı olarak implantasyon için yetersiz endometrium gelişimine neden olacağına inanılmaktadır (98). Malsumi ve ark. da bu bilgileri onaylar şekilde mikrodoz flare-up protokolde implantasyon oranını daha yüksek bulmuştur (83). Prapas ve ark. yaptığı çalışmada ise uzun ve antagonist protokoller arasında implantasyon oranında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (94).

Bir diğer görüş ise farklı bir mekanizma üzerinden; endometrial reseptiviteyi desteklemek için sitokin ve integrinlerin dengelenmesinde LH/hCG gerekliliğini belirtip, GnRH-a tedavisinin, endojen LH konsantrasyonunu azaltarak endometrial olgunlaşmayı bozduğunu ileri sürülmüştür (99). Prematür progesteron artışının ve suprafizyolojik östradiol yüksekliğinin (2500 - 5000pg/ml'den yüksek) de endometriumda stroma-gland ilişkisini bozarak tedavi başarısını düşürdüğü iddia edilmiştir (100).

Bizim çalışmamızda, endometrium kalınlığı, antagonist ve mikrodoz protokolde benzerken, uzun protokolde daha yüksek izlenmiş ve gebeliği predikte etmede direkt etkili olduğu saptanmıştır. İmplantasyon oranları ise uzun protokol ve antagonist protokolde benzer, mikrodoz flare-up protokolde ise istatistiksel

anlamli olarak dūřuk bulunmuřtur. Mikrodoz flare-up protokol, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrium kalınlığı gibi deęiřkenlerde antagonist protokolle benzer bulunmuřtur. İmplantasyon oranının dūřuk bulunmasına ise, grup içindeki gōreceli artmıř sigara kullanımı ve kullanılan yūksək doz gonadotropinin endometrium ūzerine olası negatif etkisinin sebep olduęu dūřūnūlebilir.

Çalıřmamızda ilk siklus KOH tedavisinde klinik gebelik ve canlı doęum daęılımına bakıldıęında, uzun protokolde gōreceli olarak antagonist protokolden daha yūksək, mikrodoz flare-up protokolde ise dięer protokollerden istatistiksel olarak anlamli dūřuk oranlar olduęu izlenmiřtir. Ancak ileri istatistiksel analizde hiçbir protokolūn gebelik ūzerine olumlu direkt etkisi saptanmamıřtır. Bazı çalıřmalarda (79-82), ileri yař hastalarda antagonist protokolūn artmıř gebelik bařarısı ile iliřkili olduęu ūne sūrūlmūřtur. Ancak bunun aksini sōyleyen çalıřmalarda; antagonist protokolle karřılařtırıldıęında uzun protokolūn bařlangıç siklusunda daha bařarılı olduęu (94), mikrodoz protokolde gebelik oranının daha yūksək olduęu saptanmıřtır (89,96,101,102). Birçok alıřma ve 2010 Cochrane derlemesi protokoller arasında istatistiksel fark saptayamamıř, antagonist kullanımında gebelik oranlarında minimal bir dūřūklūk bildirmiřtir (6,82,83,89,95,103-114).

Çalışmamızda, Orvieto ve ark. (115) gibi transfer edilen embriyo sayısı gebe kalan grupta, gebe kalmayanlarla karşılaştırıldığında yūksək bulmuştur. Tedavi protokollerine bakıldığında ise long protokolde, birbirine denk olan diğer iki protokolden daha fazla embriyo transfer edilebilmiştir. Cheung ve ark. prospektif olarak dizayn edilmiş çalışmalarında diğer tūm parametreleri benzer

bulurken transfer edilen embriyo sayısını antagonist protokolde daha fazla bulmuşlardır (105). Malsumi ve ark. ise mikrodoz flare-up protokolde, antagonist protokolle karşılaştırıldığında transfer edilen embriyo sayısını daha yüksek bulmuştur (83).

Her üç tedavi protokolü içinde siklus iptal oranı benzer bulunmuştur. Bazı prospektif çalışmalarda (79-82), zayıf cevaplı hastalarda antagonist protokolün daha az siklus iptali ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ancak Prapas ve ark. bunun tersini iddia etmiştir (94). GnRH-ant protokol sonuçlarını, hastaların önceki GnRH-a siklusları ile karşılaştıran iki retrospektif çalışmada antagonist protokolde siklus iptal oranları daha düşük bulunmuştur (79,80). Ancak 2006 ve 2011 yıllarında yapılan iki meta-analizde GnRH-ant ve GnRH-a protokoller arasında siklus iptali açısından fark saptanmamıştır (89, 116).

Bu çalışmada daha önce IVF tedavisi almamış ilk siklus denemesi olan hastalar değerlendirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda 5 İVF siklusu ile kümülatif konsepsiyon oranı %61'lere kadar yüksek bulunmuştur (117,118). Malizia ve ark. 40 yaş ve üstü hastalarda 6 siklus IVF tedavisi ile kümülatif canlı doğum oranını %23-42 bulmuşlardır (119). Cetinkaya ve ark.daha yaşlı hastalarda (>43yaş) kümülatif canlı doğum oranını ilk siklusta %1.1, üç siklus sonrası ise %9.1 bulmuşlardır (1). Bu çalışmaların ışığında ileri yaş hastalarda klinisyenler 3 siklusa kadar IVF denenmesini önerebilir (1). Başlanacak ilk ovaryen hiperstimülasyon protokolünün tedavi sonuçları üzerine etkisi yoktur.

6. SONUÇ

Literatürde kullanılan tedavi protokollerinin ve hastaların klinik özelliklerinin heterojenitesi nedeniyle ileri yaş hastalardaki en iyi tedavi protokolü seçimi hala tartışmalıdır.

Hasta dağılımına bakıldığında uzun protokol alanların, daha genç ve antral follikül sayılarının daha fazla olduğu görülmüştür. Elde edilen olgun follikül sayısı, embriyo sayısı, hCG günü östradiol seviyesi, endometrium kalınlığı, klinik gebelik ve canlı doğum oranları da diğer protokollerden daha yüksek saptanmıştır.

Antagonist protokol gebelik oranı ve canlı doğum oranları açısından uzun protokole benzer ve mikrodoz flare-up protokolden daha olumlu izlenmiştir. Total gonadotropin miktarı ve stimülasyon süresi göz önüne alındığında da mikrodoz protokolden daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda uzun, mikrodoz flare-up, antagonist protokollerden hiçbirinin gebelik ve canlı doğumu elde etmede birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Ancak ileri istatistiksel analizde; hasta yaşı, antral follikül sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı ve toplanan oosit sayısının gebeliği direkt etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu faktörleri olumlu etkileyen uzun protokolü daha genç, antral follikül sayısı fazla hastalarda tercih edebilirken, ileri yaştaki antral follikül sayısı düşük hastalarda daha kısa stimülasyon günü nedeniyle ve daha az gonadotropin kullanmak için antagonist protokolü tercih edebiliriz.

Bireysel olarak seçilen uygun bir tedavi protokolü ile başarı şansı arttırılabileceği gibi iptale giden siklus sayısı da azaltılabilir. Bu nedenle her olgu

için en yüksek başarının elde edilebileceği, bireysel özellikler, endokrinolojik tablo ve yaş gibi kritik faktörler göz önüne alınarak kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolü seçilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Cetinkaya MB, Siano LJ, Benadiva C, Sakkas D, Patrizio P. Reproductive outcome of women 43 years and beyond undergoing ART treatment with their own oocytes in two Connecticut university programs. *J Assist Reprod Genet* (2013) 30:673–678
2. Olsen J. Subfecundity according to the age of the mother and the father. *Dan Med Bull* 1990;37:281–282.
3. van Balen F, Verdurmen JE, Ketting E. Age, the desire to have a child and cumulative pregnancy rate. *Hum Reprod* 1997;12:623–627.
4. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002;17:1399–1403.
5. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986;233:1389–1394.
6. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD004379.

7. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521–527.
8. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961–965.
9. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:900–903.
10. Howles CM, Loumaye E, Germond M, Yates R, Brinsden P, Healy D, Bonaventura LM, Strowitzki T. Does growth hormone-releasing factor assist follicular development in poor responder patients undergoing ovarian stimulation for in-vitro fertilization? *Hum Reprod* 1999;14:1939–1943.
11. Lok IH, Yip SK, Cheung LP, Yin Leung PH, Haines CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;81:556–561.
12. Muasher SJ. Treatment of low responders. *J Assist Reprod Genet.* 1993 Feb;10(2):112-4.

13. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17:874–885.
14. Mahutte NG, Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:275–281.
15. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012;18:29–43.
16. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998;19:397–428
17. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc* 2005;11:61–65.
18. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499–509.
19. Santoro N. Symptoms of menopause: hot flushes. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:539–548.
20. Witschi E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolksac to the primitive gonadal fold. *Contrib Embryol* 1948;32:67–80.
21. Bendtsen E, Byskov AG, Andersen CY, Westergaard LG. Number of germ cells and somatic cells in human fetal ovaries during the first weeks after sex differentiation. *Hum Reprod* 2006;21:30–35.

22. Le Bouffant R, Guerquin MJ, Duquenne C, Frydman N, Coffigny H, Rouiller-Fabre V, Frydman R, Habert R, Livera G. Meiosis initiation in the human ovary requires intrinsic retinoic acid synthesis. *Hum Reprod* 2010;25:2579–2590.
23. Anderson RA, Themmen APN, Al Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human Reprod* 2006;21:2583–2592.
24. Byskov AG, Høyer PE, Yding Andersen C, Kristensen SG, Jespersen A, Møllgaard K. No evidence for the presence of oogonia in the human ovary after their final clearance during the first two years of life. *Hum Reprod* 2011;26:2129–2139.
25. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *J Am Med Assoc* 1992;268:1275–1279.
26. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996;348:1402–1406.
27. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med* 2011;8:e1000386.

28. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 2000;320:1708–1712.
29. Bentov Y, Yavorska T, Esfandiari N, Jurisicova A, Casper RF. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:773–783.
30. Kujjo LL, Perez GI. Ceramide and mitochondrial function in ageing oocytes: juggling a new hypothesis and old players. *Reproduction* 2011;143:1–10.
31. Tarin JJ, Perez-Albala S, Cano A. Cellular and morphological traits of oocytes retrieved from aging mice after exogenous ovarian stimulation. *Biol Reprod* 2001;65:141–150.
32. Aagesen L, Grinsted J, Mikkelsen M. Advanced grandmaternal age on the mother's side—a risk of giving rise to trisomy 21. *Ann Hum Genet* 1984;48:297–301.
33. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Pare G, Hankinson SE, Chanock SJ, Ridker PM, Hunter DJ, Chasman DI. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet* 2009;41:724–728.
34. Stolk L, Zhai G, van Meurs JB, Verbiest MM, Visser JA, Estrada K, Rivadeneira F, Williams FM, Cherkas L, Deloukas P et al. Loci at

chromosomes 13, 19 and 20 influence age at natural menopause. *Nat Genet* 2009;41:645–647.

35. He C, Kraft P, Chasman DI, Buring JE, Chen C, Hankinson SE, Pare G, Chanock S, Ridker PM, Hunter DJ. A large-scale candidate gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum Genet* 2010;128:515–527.
36. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, Peeters PH, Wijmenga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Hum Reprod Update* 2005;11:483–493.
37. Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, Li X, Deng HW, Dvornyk V. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause* 2011;19:126–132.
38. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1321–1325.
39. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BCJM, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77–83.

40. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, Rosendahl M, Byskov AG, Ernst E. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum Reprod* 2010;25:1282–1287.
41. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 2011;95:170–175.
42. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357–362.
43. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LF, Jong FH, Themmen APN. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065–3071.
44. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465–493.
45. Baird DD, Steiner AZ. Anti-Müllerian hormone: a potential new tool in epidemiologic studies of female fecundability. *Am J Epidemiol* 2012;175:245–249.
46. Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, Tan SL, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril* 2011;95:663–666

47. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril* 2011;95:684–688.
48. Broer SL, Do'lleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011a;17:46–54.
49. Droesch K, Muasher SJ, Brzyski RG, Jones GS, Simonetti S, Liu H, et al. Value of suppression with a gonadotropin releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;51:292–7.
50. Olivennes F, Righini C, Fanchin R, et al. A protocol using a low dose of gonadotrophin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high follicle-stimulating hormone concentrations on day 3. *Human Reproduction* 1996;11:1169–72.
51. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, et al. High doses of gonadotrophins combined with stop vs. non stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2000;15:2292–6.

52. Zuckerman S. The number of oocytes in the mature ovary. *Rec Prog Horm Res* 1951; 6:63–108.
53. Tilly JL, Telfer EE. Purification of germline stem cells from adult mammalian ovaries: a step closer towards control of the female biological clock? *Mol Hum Reprod* 2009;15:393–398.
54. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–150.
55. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, Tilly JC, Cortes ML, Forkert R et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* 2005a;122:303–315.
56. Borovskaya TG, Gol'dberg VE, Pakhomova AV, Perova AV, Timina EA. Morphological and functional state of rat ovaries in the early and late periods after injection of vepesid. *Bull Exp Biol Med* 2006;141:645–647.
57. Zou K, Yuan Z, Yang Z, Luo H, Sun K, Zhou L, Xiang J, Shi L, Yu Q, Zhang Y et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–636.
58. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–421.

59. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000099.
60. Sunkara SK, Coomarasamy A, Arlt W, Bhattacharya S. Should androgen supplementation be used for poor ovarian response in IVF? *Hum Reprod* 2012;27:637–640
61. Staessen C, Platteau P, Van Assche E, Michiels A, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004;19:2849–2858.
62. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, Vogel NE, Arts EG, de Vries JW, Bossuyt PM et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007;357:9–17.
63. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2011;17:454–466.
64. Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, Alegretti JR, Motta EL. Prospective randomized comparison of human

oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril* 2010;94:2088–2095.

65. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96:277–285.
66. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):71-106.
67. Brown JB. Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1978 Feb;18(1):46-54.
68. Jones HW Jr, Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veeck L, Wilkes C, Witmyer J, Wortham JE, Wright G. The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril.* 1982 Jul;38(1):14-21.
69. Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins. *Lancet.* 1984 Dec 1;2(8414):1284-5.
70. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:2145–7.

71. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:1490–1498.
72. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994;61:880–5.
73. Surrey E, Bower J, Hill D, Ramsey J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419–24.
74. Society of Assisted Reproductive Technology (SART). 2009 National Data Report URL:
https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0.
75. Lass A, Croucher C, Duffy S, Dawson K, Margara R, Winston RM. One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women ≥ 40 years of age. *Fertil Steril*. 1998;70:1030–4.
76. Zou YL, Liao SL, Yang H, Chen RC, Huang DQ, Li SY, et al. Study on the unintended pregnancy among married women of child-bearing age living in

Qingshan district, Wuhan. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2012;33:291–5.

77. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009;325:201–204.
78. Selesniemi K, Lee HJ, Muhlhauser A, Tilly JL. Prevention of maternal aging-associated oocyte aneuploidy and meiotic spindle defects in mice by dietary and genetic strategies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:12319–12324.
79. Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered “difficult responders” to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999;14:2959–62
80. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:202–7.
81. Chang PL, Zeitoun KM, Chan LK, Thornton MH II, Sauer MV. GnRH antagonist in older IVF patients. Retrieval rates and clinical outcome. *J Reprod Med* 2002;47:253–8.

82. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2005;11:189–93.
83. Malmusi S, La Marca A, Giulini S, Xella S, Tagliasacchi D, Marsella T, Volpe A. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005;84:402–406.
84. Crosignani PG, Ragni G, Lombroso GC, et al. IVF: induction of ovulation in poor responders. *Journal of Steroid Biochemistry* 1989;32:171–3.
85. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, Jones GS. High-dose follicle stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for IVF. *Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer* 1989;6:285–9.
86. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2005;20:611–5.
87. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Minidose gonadotropin-releasing hormone antagonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertility and Sterility* 1994;62:343–6.

88. Wang B, Sun HX, Hu YL, Chen H, Zhang NY. Application of GnRH-antagonist to IVF-ET for patients with poor ovarian response. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14:423–426.
89. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–8, 2011
90. De Jong D, Van Hooren EG, Macklon NS, Mannaerts BM, Fauser BC. Pregnancy and birth after GnRH agonist treatment for induction of final oocyte maturation in a woman undergoing ovarian stimulation for ICSI, using a GnRH antagonist (Orgalutran/Antagon) to prevent a premature LH surge: a case report. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:30–33.
91. Mannaerts B, van Hooren E, Boerrigter P. Subgroup analyses in Orgalutran trials. *Hum Reprod* 2001;16:2726.
92. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT Jr, Schoolcraft W et al. North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001;75:38–45
93. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant

follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:166–173.

94. Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta J, Prapas N. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders:a randomized clinical trial *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 166 (2013) 43–46
95. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple-dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16:868–70.
96. Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: randomized study *Fertility and Sterility_ Vol. 92, No. 2, August 2009*
97. Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;85:1037–44.
98. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000;15:1211–6.

99. Haouzi D, Assou S, Dechanet C, Anahory T, Dechaud H, De Vos J, Hamamah S. Controlled Ovarian Hyperstimulation for In Vitro Fertilization Alters Endometrial Receptivity in Humans: Protocol Effects. *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 82, 679–686 (2010)
100. Moraloglu O, Tonguc EA, Ozel M, Ozaksit G, Var T, Sarikaya E. The effects of peak and mid-luteal estradiol levels on in vitro fertilization outcome *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285:857–862.
101. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:279–90.
102. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61–76.
103. Detti L, Williams DB, Robins JC, Maxwell RA, Thomas MA. A comparison of three downregulation approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*_ Vol. 84, No. 5, November 2005
104. Martinez F, Coroleu B, Marque's L, Parera N, Buxaderas R, Tur R, Barri PN. Comparison of 'short protocol' versus 'antagonists' with or without clomiphene citrate for stimulation in IVF of patients with 'low response'. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2003;20:355–360.

105. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:616–621.
106. Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril* 2005; 83:1568–1571.
107. De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril* 2006;85:247–250.
108. Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2007;22:97–100
109. Tazegül A, Görkemli H, Ozdemir S, Aktan TM. Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:467–472.

110. Tian L, Lu Q, Shen H, Chen X, Han HJ. Gonadotropin-releasing hormone antagonist plus HMG improve the pregnancy rate of IVF-ET on poor responders. *Chin J Clin Obstet Gynecol* 2008;9:38–53.
111. Wang B, Sun HX, Hu YL, Chen H, Zhang NY. Application of GnRH-antagonist to IVF-ET for patients with poor ovarian response. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14:423–426.
112. Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, Sonmezer M, Cetinkaya E, Aytac R, Satiroglu H. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 2009;91:2437–2444.
113. Liu XQ, Wang WF, Tan DX. Clinical outcomes of gonadotropin-releasing hormone antagonist used in poor ovarian responders. *Wei Chuang Yi Xue* 2009;4:657–659.
114. Devesa M, Martinez F, Coroleu B, Tur R, Gonza'lez C, Rodriguez I, Barri PN. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing the flare-up GnRH agonist protocol vs. the antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 509–515.
115. Orvieto R, Bar-Hava I, Yoeli R, Ashkenazi J, Rabinerson D, Bar J. Results of in vitro fertilization cycles in women aged 43–45 years. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18:75–8.

116. Franco JG Jr, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli J, Cavagna M, Oliveira JB. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13:618–627.
117. Guzick DS, Wilkes C, Jones Jr HW. Cumulative pregnancy rates for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986;46:663–7.
118. Tan SL, Royston P, Campbell S, Jacobs HS, Betts J, Mason B. Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. *Lancet*. 1992;339:1390–4.
119. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2009;360:236–43.

ÖZET

OTUZBEŞ YAŞ ÜSTÜ, İLK SIKLUS IVF DENEMESİNDE, FSH DEĞERİ <10 IU/L OLAN HASTALARDA KULLANILAN TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Son 20 yıldır aile kurmaya karar veren kadınların yaşları yükselmekte, böylece asiste reproduktif terapi yardımı alan kadın yaşı ve 35 yaşın üstünde tedavi ihtiyacı olan kadın sayısı artmaktadır.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda amaç, sağlıklı bir kadının her ay yaşadığı tek bir dominant follikül seçiminin aksine, gonadotropinlerle çok sayıda büyüyegelen follikül elde etmektir. GnRH agonist/antagonist kullanılarak pitüiter gonadotropin salınımı inhibe edilip, folliküler gelişim eksojen gonadotropinlerle sağlanarak siklus kontrolü ele geçirilir. Otuzbeş yaştan sonra follikül kaybındaki hızlı artış, oosit kalitesindeki düşüş, reproduktif yaşlanma ve beraberinde kontrollü ovaryen hiperstimülasyona zayıf cevabı getirir.

Çalışmamızda, retrospektif olarak Gazi Üniversitesi Tüp Bebek Merkezinde 2004-2012 yılları arasında tedavi görmüş, 35 yaş üstü, ilk siklus in-vitro fertilizasyon tedavisi alan, FSH düzeyi <10 IU/L olan ve herhangi bir endokrinolojik ek hastalığı olmayan hastaların uzun protokol, antagonist protokol ve mikrodoz flare-up protokollerle ovaryen hiperstimülasyona verdikleri cevap; klinik gebelik ve canlı doğum oranları incelenmiştir. 35 yaş üstü hastalarda ilk geliştiren en etkin tedavi protokolü bulunmaya çalışılmıştır.

Hasta dağılımına bakıldığında uzun protokol alanların daha genç ve antral follikül sayılarının daha fazla olduğu görülmüştür. Elde edilen olgun follikül sayısı, embriyo sayısı, hCG günü östradiol seviyesi, endometrium kalınlığı, klinik gebelik ve canlı doğum oranları da diğer protokollerden daha yüksek saptanmıştır.

Antagonist protokolün, gebelik oranı ve canlı doğum oranları açısından sonuçları uzun protokole benzer ve mikrodoz flare-up protokolden daha olumlu izlenmiştir. Total gonadotropin miktarı ve stimülasyon süresi göz önüne alındığında da mikrodoz protokolden daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir.

İleri istatistiksel analizde uygulanan tedavi protokolleri arasında gebeliği elde etmek üzerine, bir fark saptanmamıştır. Gebelik üzerine direkt etkisinin olduğu saptanan faktörler; antral follikül sayısı, yaş, toplanan oosit sayısı ve hCG günü endometrium kalınlığıdır. Bu faktörleri olumlu etkileyen uzun protokolü daha genç, antral follikül sayısı fazla hastalarda tercih edebilirken, ileri yaştaki antral follikül sayısı düşük hastalarda daha kısa stimülasyon günü, daha az gonadotropin miktarı ile antagonist protokolü tercih edebiliriz.

Bu bulgular ışığında her olgu için en yüksek başarımın elde edilebileceği, bireysel özellikler, over rezervi, endokrinolojik tablo ve yaş gibi kritik faktörlerin göz önüne alınacağı, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolü seçimi önerilebilir.

Anahtar kelimeler: ileri yaş, IVF, ovaryen stimülasyon

SUMMARY

COMPARISON OF INITIAL IVF TREATMENT PROTOCOLS IN PATIENTS OVER 35, WHOSE FHS LEVEL IS UNDER 10 IU/L

In last 20 years a significant group of women who postponed their desire for pregnancy and now requesting reproductive treatments are getting older than 35 years.

Controlled ovarian hyperstimulation is gonadotrophin induced stimulation of the ovaries for purposes of in vitro fertilisation treatment, which specifically aims at inducing ongoing multiple follicle development rather than a single dominant follicle in ovulatory women. The strategy behind using GnRH agonist/antagonist is to suppress pituitary gonadotrophin secretion and then to stimulate the follicular growth with gonadotrophins, thus facilitating cycle control. After age 35, decrease in oocyte quality and increase in follicle loss, brings reproductive aging and poor response to ovarian hyperstimulation.

We included patients' initial IVF cycles retrospectively in Gazi University IVF Centre from 2004 to 2012. Patients were included who were over 35 years old and had no endocrinologic disorder, whose FSH level was <10 IU/L. Clinical pregnancy and live birth rates compared between hyperstimulation protocols; luteal long, antagonist and microdose flare-up. We tried to find the best stimulation protocol for women over 35.

The patients who are under long protocol treatment were found more young and had more antral follicle. Number of oocyte and embriyo, hCG day

estradiol level, endometrial thickness, clinical pregnancy rate and live birth rate was found higher in long protocol than the other protocols.

Antagonist protocol results on clinical pregnancy and live birth rate was found similar with long protocol and better than microdose protocol. If we consider total gonadotropin dose and days of stimulation, antagonist protocol was found favourable than microdose protocol.

In advanced statistical analysis none of the protocols were found to have power to predict pregnancy. We found the factors; antral follicle count, age, number of oocytes retrieved and hCG day endometrial thickness, have power to predict the clinical pregnancy. Under these results we can use long protocol for patients who have more antral follicle and young, antagonist protocol for advanced age patients with short duration of stimulation and less gonadotropin dose.

Because of these results, we advise to choose suitable ovarian hyperstimulation protocol under consideration of patients' characteristics like age, ovarian reserve and endocrinologic profile.

Key words: advanced age, IVF, ovarian stimulation

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Pınar
Soyadı : Telli
Doğum Yeri ve Tarihi : Erbaa - 1984

EGİTİMİ :

Uzmanlık : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, 2013
Lisans : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortaokul ve lise : Tokat Anadolu Lisesi
Sivas Selçuk Anadolu Lisesi
İlkokul : Eskişehir Barbaros İlköğretim okulu
Yabancı Dili : İngilizce
Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği

EK – ETİK KURUL ONAY SAYFASI



GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	35 yaş üstü, ilk siklus IVF denemesinde FSH değeri <10IU/L olan hastalarda kullanılan tedavi protokollerinin karşılaştırılması		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Nuray BOZKURT		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
		DİĞER <input type="checkbox"/>	Bireysel Araştırma Projesi <input type="checkbox"/>	
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL <input checked="" type="checkbox"/> İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN 3-Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar ve arşiv taramaları	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input checked="" type="checkbox"/>			
	SİGORTA		<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 111	Toplantı tarihi: 10.04.2013
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.Nuray Bozkurt'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Retrospektif olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	NST
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Guy
Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Wetzel
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Me
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Eyran
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Ayhan
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Metin
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Birol
Öğr.Gör. Adem GELİR ÜYE	Hukukçu Üye	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Adem
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Emine

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma